lentigo maligna

悪性黒子

川端 康浩*

Lentigo maligna

Yasuhiro KAWABATA *

* Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

A lentigo maligna can be defined as an early stage of lentigo maligna melanoma or a lentigo maligna melanoma *in situ*. It doesn't occur frequently in comparison with the other subtypes of malignant melanomas. Dermoscopy is very useful in early and correct diagnosis of malignant melanoma, allowing us to evaluate the structure of the surface profiles of pigmented skin lesions in detail. As for treatment, early diagnosis is the best treatment of malignant melanoma because an advanced malignant melanoma is usually incurable. [*Skin Cancer (Japan)* 2003 ; 18 : 126-130]

Key words: Lentigo maligna, Dermoscopy, Early diagnosis and treatment

本題に入る前に、悪性黒子について、本論文中での定義について確認する。本邦では、一般に悪性黒色腫は下記の4型に分類されて論じられている。

- 1) 悪性黒子型悪性黒色腫
(Lentigo Maligna Melanoma)
- 2) 表在拡大型悪性黒色腫
(Superficial Spreading Melanoma)
- 3) 末端黒子型悪性黒色腫
(Acral Lentiginous Melanoma)
- 4) 結節型悪性黒色腫
(Nodular Melanoma)

そして、それぞれ特徴的な臨床、病理組織像を呈し、生物学的態度や予後も異なるとされている。一方で、メラノーマはメラノーマである。4つの亜型に分類する意味はない、とする考えもある。本論文では、便宜上、上記の4型分類に基づき、悪性黒子を悪性黒子型悪性黒色腫の表皮内病変 (Lentigo Maligna Melanoma *in situ*) ないし結節や潰瘍形成のない早期の悪性黒子型悪性黒色腫と定義する。

* 東京大学医学部皮膚科学教室

疫 学

日本皮膚外科学会による悪性黒色腫の Group Study の最新データによれば、全症例 1538 例中、悪性黒子型悪性黒色腫は 102 例、6.6 %で、悪性黒色腫 4 型のなかで、最も発生頻度は低かった。男女比は約 1 : 2、平均年齢は 65.8 歳で、全体の平均年齢が 59.3 歳なので、他の病型に比べると高齢者に多かった。また、84 例が顔面を中心とした頭頸部発生例であった¹⁾。

当科における過去 12 年間の統計でも、悪性黒子型悪性黒色腫は 39 例中 4 例 (約 10 %) で、そのうち 2 例が悪性黒子であった。

石原による悪性黒色腫の全国アンケート調査では、悪性黒子型悪性黒色腫の発生頻度は約 9.5 %で、4 病型中最も低く、新鮮例での 5 年生存率は 89.6 %と 4 病型の中で、最も高い生存率を示していた。また、その後の追跡調査によっても、10 年生存率は 80.1 %と、表在拡大型悪性黒色腫と並んで高い生存率を示していた²⁾。

図 1a. 90 歳、女性。右頬部の悪性黒子型悪性黒色腫の典型例。10 数年来の「シミ」の一部が盛り上がってきたということで受診した

診 断

悪性黒子の診断においても、他の早期悪性黒色腫と同様に、ABCD rule が適用される。

つまり、肉眼的な悪性黒色腫の鑑別のポイントとして非対称性 (Asymmetrical configuration)、辺縁不整 (Border irregularity)、色調の不均一性 (Color variegation)、直径ないし増大傾向 (Diameter enlargement) をチェックする (図 1a ~ 2)。しかし、このような簡便な鑑別法では、おのずから診断精度に限界がある。そこで、最近では Dermatoscope などの Epiluminescence microscope が実際の診療の場でも色素性病変の診断に活用されるようにな

図 1b. 黒色斑の部分の病理組織像。表皮内にメラノサイトの不整形の胞巣形成と孤立性増殖を認める

図 1c. 個々の腫瘍細胞には異型性が認められる。この症例は stage II で、辺縁より約 1cm 離して、切除し、全層植皮を行った。年齢を考慮して化学療法は行わなかった

図 2. 54 歳, 女性, 色素性乾皮症 variant 患者
若年期から日焼け止めを徹底していたのにもかかわらず, 左下眼瞼に悪性黒子が発症した。鼻部の腫瘍は無色素性の基底細胞癌だった。悪性黒子の発症には, 日光, 紫外線曝露が大きく関与しているといわれているが, このような症例は悪性黒子の光発癌を示唆するものと思われる

図 3a. 76 歳, 女性, 悪性黒子典型例
非対称形, 辺縁不整, 色調が不均一で, 大きさも長径が 4cm 以上あり, ABCD rule に合致し, 肉眼的視診のみで, 迷いなく確定診断を下すことができる

ってきた。これは病変部を拡大するとともに, 超音波ゼリーの油浸により透光性を増大させた皮膚表面に強い光源をあてて真皮上層程度までの色素沈着の様子を観察する機器である。本邦では, 未だ普及度は低いものの, 欧米では既に色素性疾患の診断には必要不可欠な機器となっている³⁾。

悪性黒子病変部の Dermoscopy 所見の特徴は, 白く抜けた毛包や汗管周囲を取り巻くような色素沈着によって形成される, いわゆる pseudopigment network が非常に不規則に分布し, 辺縁部では放射状, 分枝状に配列することである⁴⁾(図 3, 4)。体幹にみられるような pigment network を構成しないのは顔面では, 表皮突起が平坦化しているからだといわれている。しかし, Dermoscopy による悪性黒色腫の診断では辺縁の streaks や network 構造に目がいきがちだが, 全体的な色調の不均一性, 多様性も重要な要素である。

図 3b. 図 3a の Dermoscopy
白く抜けた毛包や汗管周囲を取り巻くような色素沈着によって形成される, いわゆる pseudopigment network が非常に不規則に分布し, 辺縁部では放射状, 分枝状に配列している

治 療

悪性黒子型悪性黒色腫は高齢者に多いため, 強力な治療を行うことは少ない。しかし, 悪性黒子型悪性黒色腫でも壮年者の進行例であれ

図 4a. 57 歳，男性．左鼻翼の悪性黒子型悪性黒色腫

図 4b. Dermoscopy では，太く不規則な network 構造に blue-grey veil が混在している．また，病変が一部スキップして存在している

図 5a. 75 歳，女性．下顎の悪性黒子

図 5b. Dermoscopy ではびまん性，無構造な黒褐色色素沈着部分と濃褐色，淡褐色で不規則な network 構造を示す部分とがみられる

ば，他の病型の進行例と同じく，原発巣の拡大切除，所属リンパ節郭清，化学療法，免疫療法（インターフェロンなど）を組み合わせた集学的治療の適応となる。

それに対して，悪性黒子，つまり早期病変であれば，単に原発巣を辺縁より 1cm ほど離して切除すれば十分である（図 5a ～ 6b）。そのうえ，予後的にも早期例と進行例の差は歴然と

している。つまり，「早期発見に勝る治療なし」と言えるわけである⁵⁾。

今後，社会の一層の高齢化によって，悪性黒子患者についても増加していくことが予想される。我々皮膚科医も早期診断，早期治療のため，診断能力の向上と社会の啓蒙に努力していく必要があるだろう。

図 5c. 結節形成などではなく、組織学的に melanoma *in situ* だったので、辺縁より 5mm 離して切除・植皮し、術後 5 年でほとんど傷跡も目立たなくなった

図 6b. 治療はエステティックサブユニット原理に従った拡大切除のみで、術後化学療法も行わず、術後 10 年以上生存している

文 献

- 1) 日本皮膚外科学会・悪性黒色腫の Group Study データ・ベース
- 2) 石原和之, 斎田俊明, 山本明史: 悪性黒色腫 (1987 ~ 1991 年) の統計調査による疫学, 予後因子, 10 年生存率. *Skin Cancer*, 15: 99-107, 2000
- 3) Soyer HP, Smolle J, Hodl S, et al: Surface microscopy: a new approach to the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Am J Dermatopathol*, 11: 1-10, 1989
- 4) Pehamberger H, Binder M, Steiner A, et al: *In vivo* epiluminescence microscopy-improvement of early diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol*, 100 (3): 356-362, 1993
- 5) 川端康浩, 玉置邦彦: 皮膚悪性腫瘍の術前・術後の留意点—皮膚科医の視点から—. *日皮会誌*, 110: 1537-1542, 2000

図 6a. 54 歳, 女性. 右頬部の悪性黒子型悪性黒色腫. 黒色斑のほぼ中央部に小結節を認め, stage II だった

「悪性黒子」に対するコメント

札幌医科大学皮膚科学講座 教授 神保 孝一

悪性黒子 (lentigo maligna: LM) は、悪性黒色腫の表皮内病変 (melanoma *in situ*) であるが、悪性黒色腫の病変が水平増殖巣に局限したもので黒色腫の早期病変を示す。この悪性黒子という言葉が悪性黒子型悪性黒色腫の早期病変として位置づけられる場合と他の悪性黒色腫 (例えば、末端黒子型悪性黒色腫) の早期病変 (melanoma *in situ*) を指す場合と2つが考えられる。一般的に悪性黒子型悪性黒色腫の早期病変を意味すると考えられてはいるが、末端黒子型悪性黒色腫の早期病変も通常、同一のものと考えてよいと考える。

顔面における悪性黒子型悪性黒色腫等の早期病変 (悪性黒子) が dermoscopy の観察下にて汗孔・毛包開口部を中心とした網目様構造を呈し、これらが他の悪性黒色腫の早期病変部とは異なるパターンを示すということは極めて興味ある所見である。悪性黒色腫の母細胞は表皮メラノサイトであるが、このメラノサイトは、表皮内に存在するメラノサイトが癌化する場合と皮膚・附属器 (例えば汗管・毛包等) に存在するメラノサイトの幹細胞が表皮へ移動し悪性黒色腫細胞へと変化する場合と2通りが考えられる。そういった意味で、顔面の悪性黒子型悪性黒色腫の早期病変が汗孔・毛包開口部に網目様構造をとることは幹細胞から悪性黒色腫の幹細胞が発症する可能性も否定できず、これらの事に関しては、更に今後の研究課題の一つとして検討する余地がある。

このような汗孔・毛包開口部を中心とした網目様構造が末端黒子型悪性黒色腫には認められないが、将来的には、悪性黒子型悪性黒色腫と末端黒子型悪性黒色腫の病因・病態を考える場合、殊に黒色腫細胞の母細胞を考える場合、極めて興味ある所見となりえる。今後は、個々の黒色腫細胞の遺伝子解析 (例えば, comparative genomic hybridization や FISH 等) の技術を用いてどのような遺伝子変異を示すか、DNA コピー数の変化を引き起こすか等を検索すると更に明確に悪性黒色腫病因・病態に関しての新しい知見が得られることが期待される (Pigment Cell Res 15 (suppl 9): 53, 2002)。また、最近 Cyclin D₁ が皮膚のメラノーマの oncogene の candidate として報告されたが (Sauder FR et al, Cancer Res 62: 3200, 2002), こういったマーカーの検索も悪性黒子の母細胞を解析する一つの方法かもしれない。今後の検索が期待される。